

10/516320

DTOS Rec'd PCT/PTO 13 DEC 2004

DOCKET NO.: 262891US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Yasushi NAKADA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/04292

INTERNATIONAL FILING DATE: April 3, 2003

FOR: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR IMPROVING CEREBRAL FUNCTION AND  
METHOD FOR IMPROVING CEREBRAL FUNCTION**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Japan	2002-173483	14 June 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/04292. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

10/517538

CT/JP03/04292

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

03.04.03

13 DEC 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 6月14日

出願番号

Application Number:

特願2002-173483

[ST.10/C]:

[JP2002-173483]

出願人

Applicant(s):

富山化学工業株式会社

REC'D 05 JUN 2003

WIPO

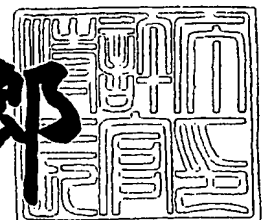
PCT

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035938

【書類名】 特許願

【整理番号】 PAT-1131

【提出日】 平成14年 6月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/075

【発明者】

    【住所又は居所】 富山県富山市山室荒屋新町 4 2 5

    【氏名】 中田 恭史

【発明者】

    【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町中青出 6 7

    【氏名】 中川 昌也

【発明者】

    【住所又は居所】 富山県富山市中島 3 - 2 - 5

    【氏名】 小野 哲

【特許出願人】

    【識別番号】 000003698

    【氏名又は名称】 富山化学工業株式会社

    【代表者】 中野 克彦

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 011268

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

## 【書類名】明細書

【発明の名称】脳機能を改善する医薬組成物および脳機能を改善するための方法

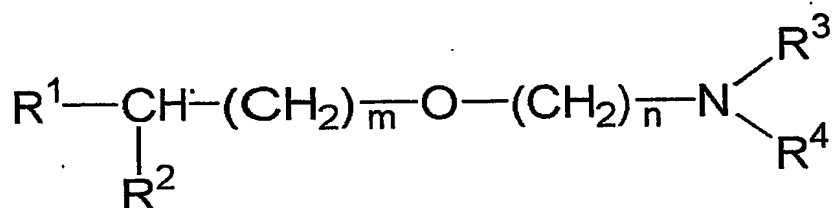
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の成分（A）および成分（B）を含有し、脳機能を改善する医薬組成物。

成分（A）：一般式、

## 【化1】



「式中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよい複素環式基を； $\text{R}^2$ は、水素原子またはヒドロキシル基を； $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； $m$ は、1～5の整数を； $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

成分（B）：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する（A）成分以外の化合物またはその塩。

## 【請求項2】

成分（A）の一般式において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $m$ および $n$ が以下（1）～（3）いずれかの組合わせである化合物である請求項1記載の脳機能を改善させる医薬組成物。

（1） $\text{R}^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $\text{R}^2$ が、ヒドロキシル基； $\text{R}^3$ が、アルキル基； $\text{R}^4$ が、アルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成されてピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(2)  $R^1$ が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ が、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； $R^4$ が、フェニル基で置換されていてもよいアルキル基； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(3)  $R^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ または $R^4$ が、ヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

#### 【請求項3】

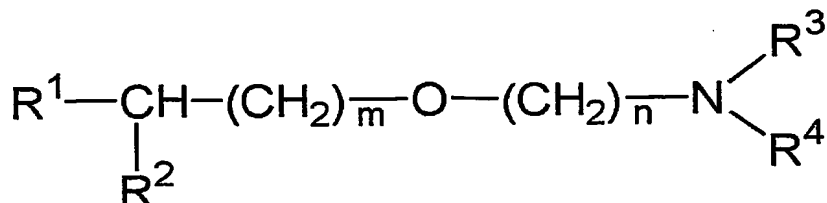
成分(B)が、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ヒュペリジン、イピダクリン、ザナペジル、フェンセリン、キロスチグミン、ガンスチグミン、エンサクリン、T-82から選ばれる一つ以上の化合物である請求項1または2記載の脳機能を改善させる医薬組成物

#### 【請求項4】

以下の成分(A)および成分(B)を組み合わせる脳機能改善のために使用する方法。

成分(A)：一般式、

【化2】



「式中、 $R^1$ は、置換されていてもよい複素環式基を； $R^2$ は、水素原子またはヒドロキシル基を； $R^3$ および $R^4$ は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； $m$ は、1～5の整数を； $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

成分(B)：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する(A)成分以外の化合物またはその塩。

【請求項5】

成分(A)の一般式において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ および $n$ が以下(1)～(3)いずれかの組合わせである化合物である請求項4記載の方法。

(1)  $R^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、ヒドロキシル基； $R^3$ が、アルキル基； $R^4$ が、アルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(2)  $R^1$ が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ が、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； $R^4$ が、フェニル基で置換されてい

もよいアルキル基； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(3)  $R^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ または $R^4$ が、ヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

#### 【請求項6】

成分(B)が、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ヒュペリジン、イピダクリン、ザナペジル、フェンセリン、キロスチグミン、ガンスチグミン、エンサクリン、T-82から選ばれる一つ以上の化合物である請求項4または5記載の脳機能を改善させる医薬組成物

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、アルキルエーテル誘導体およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する脳機能を改善するための医薬組成物および脳機能を改善するために、アルキルエーテル誘導体およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせて使用する方法に関する。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

脳血管障害後遺症や各種脳神経変性疾患において、脳神経細胞の機能低下と脳神経細胞死は密接な関係にあると言われている。特に脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中では、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を原因とした記憶障害が発生する。この記憶障害に対する対症療法のための医薬として、例えば、タクリン、ドネペジル等のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が用いられている

一方、抗ハイポキシア作用は、インビトロ（試験管内実験）で神経細胞保護効果の評価に用いられ、インビボ（生体内実験）でも神経細胞保護効果を有する化合物が同作用を示すことが報告されている〔アナリス・オブ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス(Ann. N. Y. Acad. Sci.)、第890巻、第406-420頁、1999年〕。また、抗ハイポキシア作用は、脳内アセチルコリン神経を賦活する化合物やアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示すタクリン（1，2，3，4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン・塩酸塩）にも認められることが報告されている〔ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Jpn. J. Pharmacol.)、第62巻、第81-86頁、1993年〕。

従って、インビボにおける抗ハイポキシア作用を検討することは、神経細胞保護効果と脳内アセチルコリン神経賦活効果を各々単独あるいは併せ持つ化合物の評価方法として位置付けることができる。

#### 【0003】

特開平3-232830および特開平4-95070に記載の1，2-エタンジオール誘導体またはその塩は、脳機能改善剤として有用な化合物であり、特に、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール・塩酸塩（以下、T-588と称する。）は、好ましい化合物である。そして、T-588は、抗ハイポキシア作用と抗健忘作用を有し、脳内アセチルコリンの遊離を促進することが報告されている〔ソシエティ・フォー・ニューロサイエンス・アブストラクツ(SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts)、第21巻、第947頁、1995年〕。また、アミロイドβタンパク質による神経細胞死に対し、保護作用を発揮すること〔ソシエティ・フォー・ニューロサイエンス・アブストラクツ(SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts)、第24巻、パート1、第228頁、1998年〕および神経成長因子の作用増強作用を発揮すること(W096/12717)が知られている。しかし、T-588の脳機能改善作用、とりわけ抗ハイポキシア作用を増強する薬物、方法に関しては報告されていない。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする問題】



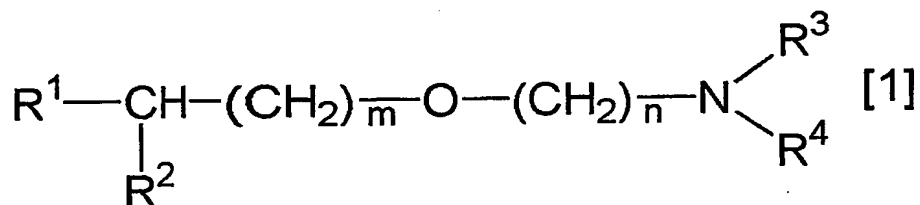
現在、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を防止する観点で、神経細胞保護作用を有する化合物が検討されているが、その治療効果は定かでない。また、アルツハイマー病治療薬を含む脳機能改善薬として市販されているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、タクリン、ドネペジル、ガランタミンなど）は、肝毒性や、脳神経系以外のアセチルコリン神経賦活に伴う副作用を有する点が問題である。そして、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の副作用軽減を目的として、例えば、イデベノンのような脳循環代謝改善剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせ（特開平10-259126）や神経成長因子様の作用をもつ化合物（SR57746A）とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせ（W099/25363）などが試みられている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

かかる状況下において、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、T-588を含む、次の一般式〔1〕

【化3】



「式中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよい複素環式基を； $\text{R}^2$ は、水素原子またはヒドロキシル基を； $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； $m$ は、1～5の整数を； $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩と、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用が、相乗的に増強されることを見出し、脳機能を改善する方法として有用であることから本発明を完成するに至った。

以下、本発明について詳述する。

【0006】

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-12}$ アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-12}$ アルキルオキシ基；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキルオキシ基；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの $C_{2-12}$ アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの $C_{2-6}$ アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などの $C_{2-12}$ アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などの $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基を；アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルなどの $C_{2-6}$ アルケニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの $C_{1-12}$ アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピ

ルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの $C_{1-6}$ アルキルチオ基を；

【0007】

アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アル低級アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェネチル基などのアル $C_{1-6}$ アルキル基を；アル低級アルケニル基とは、シンナミル基などのアル $C_{2-6}$ アルケニル基を；アル低級アルコキシ基とは、フェニルメチルオキシおよびナフチルメチルオキシ基などのアル $C_{1-6}$ アルコキシ基を；アル低級アルキルチオ基とは、フェニルメチルチオおよびナフチルメチルチオ基などのアル $C_{1-6}$ アルキルチオ基を；低級アルキレンジオキシ基とは、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などの $C_{1-6}$ アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、ホルミル、アセチルおよびエチルカルボニル基などの $C_{1-6}$ アシル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；アル低級アルケノイル基とは、シンナモイル基などのアル $C_{2-6}$ アルケノイル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルオキシなどの $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；アル低級アルキルスルホニル基とは、ベンジルスルホニルなどのアル $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミ

ノ、プロピルスルホニルアミノなどの $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、フェニルスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノ基などを；

【0008】

環状アミノ基とは、アゼチジニル、ピロジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニルおよびイミダゾリニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい4員～7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ基を；また複素環式基とは、上記した環状アミノ基並びに、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキサリルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；含窒素飽和6員複素環式基とは、ピペリジン、ピペラジン、ペルヒドロピリミジン、ペルヒドロピリダジンなどの異項原子として窒素原子を含む飽和の6員環基を意味する。

【0009】

$R^1$ の複素環式基は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキ

ル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリアルコキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノもしくは保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、複素環式基、オキソ基および低級アルキレンジオキシ基などから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^4$ のアミノ基、 $R^3$ および $R^4$ が結合する窒素原子と一緒に形成される環状アミノ基は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、アル低級アルケニル、アロイル、アル低級アルケノイルおよび複素環式基などから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。また、上記の $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 並びに $R^3$ および $R^4$ が結合する窒素原子と一緒に形成される環状アミノ基における置換基は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル、シクロアルキル基、アル低級アルキル基などから選ばれる一つ以上の基でさらに置換されていてもよい。

#### 【0010】

カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス (p-メトキシフェニル) メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2, 2, 2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル) エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチ

ルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

#### 【0011】

ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチ

ルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホンルおよびp-トルエンスルホンルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホンル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

#### 【0012】

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホンルおよびp-トルエンスルホンルなどのアルキル-もしくはアリール-スルホンル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ-低級アルキルアミノ-

低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3, 3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もしくはジアル-低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1, 3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

#### 【0013】

一般式〔1〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN, N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形



を包含するものである。

【0014】

成分(A)のアルキルエーテル誘導体またはその塩として好ましいものは、一般式[1]において、以下の置換基の組合わせからなる化合物が挙げられる。

(1)  $R^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、ヒドロキシル基； $R^3$ が、アルキル基； $R^4$ が、アルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

具体的な化合物の例は、(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノールである。

(2)  $R^1$ が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ が、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； $R^4$ が、フェニル基で置換されていてもよいアルキル基； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。具体的な化合物の例は、2-[ [3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル] (メチル)アミノ ] -1-エタノールである。

(3)  $R^1$ が、ハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ または $R^4$ が、ヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または $R^3$ および $R^4$ が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； $m$ が、1； $n$ が、2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。具体的な化合物の例は、1-

[2- [2- (1-ベンゾチオフェン-5-イル) エトキシ] エチル] -3-アゼチジノールである。

【0015】

一般式 [1] のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、特開平3-47158、特開平3-232830、特開平4-95070、W099/31056、W000/76957、特願2001-321381などに記載の方法で製造することができる。

【0016】

本発明で使用される成分 (B) のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

タクリン (Tacrine) ; ドネペジル (donepezil) に代表される特開平01-79151に記載の化合物 ; リバスチグミン (rivastigmin) に代表される特開昭61-225158に記載の化合物 ; ガランタミン (Galanthamine) に代表される特開昭62-215527に記載の化合物 ; ヒュペリジン (Huperzine) に代表される米国特許5177082に記載の化合物 ; イピダクリン (ipidacrine) ; ザナペジル (Zanapezil) に代表される特開平05-140149に記載の化合物 ; フェンセリン (Phenserine) ; キロスチグミン (Quilostigmine) ; ガンスチグミン (Ganstigmine) ; エンサクリン (Ensaclin) に代表されるW092/18493に記載の化合物 ; T-82に代表される特開平05-279355に記載の化合物など。これらの中で、成分 (B) としてさらに好ましいものとして、タクリンおよびドネペジルが挙げられる。

【0017】

一般式 [1] のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物またはその塩を含有する医薬組成物を製剤化する場合は、医薬上許容される賦形剤、担体、希釈剤および安定化剤などの製剤助剤を適宜用いて、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、注射剤または点眼剤などの製剤とすることができる。この製剤は、経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日当たり、0.01~500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

成分(A)と成分(B)の配合割合は、適宜選択されるが、成分(A) 1重量部に対し、成分(B) 0.0005～1重量部である。

#### 【0018】

成分(A)と成分(B)の使用量は、その組合わせにより異なるが、例えば、成分(B)のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の使用量は、末梢神経症状(主に下痢、涙、ヨダレなど副交感神経に基づく作用)が顕著に発現しない量であればよい。例えば、ドネペジルで、1日当たり約0.05mg～10mg；ザナペジルで、1日当たり約1mg～120mg；タクリンで、1日当たり約5mg～200mg；イピダクリンで、1日当たり約10mg～300mg；リバステグミンで、1日当たり約0.5mg～20mgである。

また、成分(A)の使用量は、成分(B)のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の種類により異なるが、1日当たり、0.01～500mgである。

#### 【0019】

##### 【実施例】

以下に一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせによる神経細胞の賦活および保護作用について説明する。

(抗ハイポキシア作用)

(検体化合物)

化合物A1：T-588

化合物A2：2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル](メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

化合物A3：1-[2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]-3-アゼチジノール・フマル酸塩

化合物B1：ドネペジル

化合物B2：タクリン

化合物C1：イデベノン

化合物C2：SR57746A

なお、試験化合物A1、A2、A3、B1、B2は蒸留水に溶解し、試験化合物C1、C2は0.

5%メチルセルロース溶液に懸濁して使用した。

【0020】

(試験方法) 試験は、ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Jpn. J. Pharmacol.)、第62巻、第81頁、1993年に記載の方法に準じて行った。

1群6～10匹のddy系雄マウス(5週齢)に蒸留水に溶解した試験化合物を経口投与する。投与30分後に、マウスを300mLのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素からなる混合気体を5L/分の流量で通気し、通気開始からマウスが死亡するまでの時間を測定した。対照群には蒸留水を経口投与した。

試験化合物の抗ハイポキシア作用は次式：

$(\text{試験化合物投与群のマウス生存時間} / \text{対照群のマウス生存時間}) \times 100 (\%)$

より求めた。その結果を表1～表3に示す。

【0021】

【表1】

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100
化合物A1	10	—	—	137
化合物B1	3	—	—	119
化合物B2	10	—	—	127
化合物A1	10	化合物B1	3	211
化合物A1	10	化合物B2	10	172

【0022】

【表2】

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100

化合物A2	10	—	—	114
化合物A3	10	—	—	111
化合物B1	3	—	—	104
化合物B2	10	—	—	107
化合物A2	10	化合物B1	3	168
化合物A2	10	化合物B2	10	172
化合物A3	10	化合物B1	3	190
化合物A3	10	化合物B2	10	149

## 【 0 0 2 3 】

## 【表 3】

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100
化合物C1	100	—	—	104
化合物C1	300	—	—	108
化合物C1	300	化合物B1	3	100
化合物C2	30	—	—	100
化合物C2	100	—	—	123
化合物C2	100	化合物B1	3	111

## 【 0 0 2 4 】

## 【発明の効果】

一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用が相乗的に増強される。従って、本発明の組み合わせは脳機能を改善する方法として有用である。また、本発明の組み合わせに係る化合物を含有する医薬組成物は、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および

脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を  
原因とした記憶障害の治療・予防に有用である。

## 【書類名】 要約書

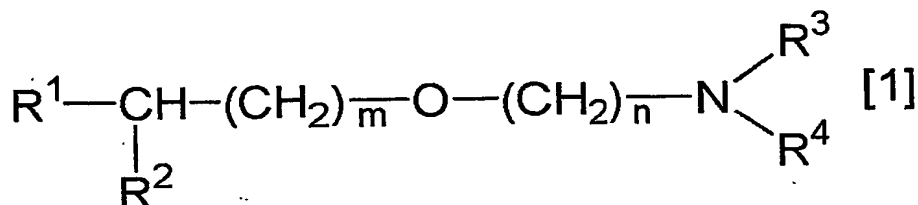
## 【課題】

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物の副作用を低減し、脳機能を改善するための医薬組成物および脳機能を改善するための新たな方法の提供。

## 【解決手段】

次の一般式

## 【化 1】



「式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $m$ 、 $n$ は、明細書の記載のとおり」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用を相乗的に増強することから、本発明の組み合わせは脳機能を改善する方法として有用である。また、本発明の組み合わせに係る化合物を含有する医薬組成物は、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を原因とした記憶障害の治療・予防に有用である。

## 【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003698]

1. 変更年月日

1990年 8月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

氏 名

富山化学工業株式会社